

*Н. Н. Трапезников, Л. В. Демидов, И. Н. Халыстов,
Г. Ю. Харкевич, В. Е. Богданов, Н. А. Пирогова*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ DTIC И АРАНОЗА У БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

НИИ клинической онкологии

Полученные к настоящему времени результаты исследований и накопленный опыт, успехи в профессиональном образовании и рекламная кампания в средствах массовой информации привели к выявлению заболевания на более ранних этапах развития, когда эффективность хирургического лечения достигает 90—95% [7]. В то же время нельзя не отметить тот факт, что остается значительным число больных меланомой кожи (МК), обращающихся за медицинской помощью на поздних стадиях болезни, часто с явными и скрытыми метастазами. В этих случаях на первый план выступает лекарственное лечение, хотя в течение длительного времени МК продолжает оставаться одной из наиболее устойчивых к лекарственному воздействию опухолей.

Успехи в лечении заболевания, достигнутые за последние 20 лет, связаны в первую очередь с внедрением в клиническую практику препарата 5-(3,3-диметил-1-триазено)-имидазол-4-карбоксамид (DTIC, дакарбазин, биокарбазин, дечицен), эффективность которого при МК до настоящего времени является стандартом [3]. Частота объективных эффектов при его использовании составляет 20%, а полных регрессий — 5%. В то же время многочисленные результаты рандомизированных клинических испытаний, проводимых в том числе и меланомной группой ВОЗ, не показали статистически достоверных различий между больными, получавшими DTIC, и контролем [4, 5, 8, 9]. Это привело к необходимости поиска новых лекарственных препаратов, в частности производных нитрозомочевины, которые занимают прочное место в терапии ряда злокачественных новообразований.

Так, в конце 70-х годов в лаборатории химического синтеза ВОНЦ АМН СССР под руководством проф. М. Н. Преображенской впервые было синтезировано оригинальное производное нитрозомочевины — араноза [2]. Проведенные клинические испытания у больных с диссеминированной МК показали эффективность препарата, сравнимую со стандартным видом лечения DTIC, которая составила 18,2 и 11,2% соответственно [1, 6]. И в том и в другом случае удалось достичь только частичных ремиссий, длительность которых варьировала от 2,5 до 8 мес. Относительно невысокую эффективность авторы объясняли тем, что большинство больных имели запущенные формы заболевания и для них важным являлось получение даже минимального эффекта. В качестве положительного момента отмечали умеренную выраженность побочных эффектов, которые

*N. N. Trapeznikov, L. V. Demidov, I. N. Khalystov,
G. Yu. Kharkevich, V. E. Bogdanov, N. A. Pirogova*

EFFICIENCY OF PREVENTIVE CHEMOTHERAPY WITH DTIC AND ARANOSE IN PATIENTS WITH REGIONAL METASTASES OF CUTANEOUS MELANOMA

Research Institute of Clinical Oncology

The study findings and clinical experience, progress in occupational education and advertising in mass media has resulted in earlier diagnosis of cutaneous melanoma (CM) when efficient surgery reaches 90-95% [7]. However, there are still a rather large number of CM patients searching for medical aid at late disease stages, many of them have noticeable or latent metastases. Medication plays the leading part in these cases, though CM remains most resistant to drug therapy.

The success in treatment of the disease achieved over the last 20 years are first of all due to clinical application of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)-imidazole-4-carboxamide (DTIC, dacarbazine, biocarbazine, deticen), which remains a gold standard in CM [3]. The rate of objective response to the drug is 20% with 5% of complete response. However, numerous randomized clinical studies performed by various institutions including the WHO Melanoma Study Group failed to demonstrate statistically significant difference between patients receiving DTIC and control [4, 5, 8, 9]. This necessitated the search for new drugs including nitrosourea derivatives which make a great contribution to cancer therapy.

In the late seventies the Laboratory of Chemical Synthesis, CRC of USSR AMS, headed by professor M. N. Preobrazhenskaya originated a new nitrosourea derivative aranose [2]. Clinical study in patients with disseminated CM demonstrated efficiency of the drug compatible with that of standard DTIC regimen (18.2 vs 11.2%, respectively) [1, 6]. Only partial response was achieved with both the drugs, duration of remission varying from 2.5 to 8 months. The relatively low efficiency was claimed to be due to the fact that most cases had advanced disease and even minimal effect in this category of patients was a success. The drug showed satisfactory safety profile with moderate side effects requiring no therapy or cessation of treatment.

The new Russian nitrosourea derivative, aranose, was thus demonstrated to have certain antitumor effect against CM metastases while exerting moderate toxicity which make the drug promising for treatment of the disease.

Taking into account the lack of published data on efficiency of preventive chemotherapy for CM we thought it interesting to study aranose therapy in prophylaxis of cases with locoregional disease and high risk of further metastasizing.

Further study is needed to gain greater experience in the use of various dosages and schedules of aranose mono- and polychemotherapy both in the treatment and prophylaxis and to compare their efficacy in cases with different disease stage and clinical patterns.

не требовали серьезной коррекции и не препятствовали продолжению лечения.

Представленные данные указывают, что новый отечественный препарат — производное нитрозо мочевины араноза, несомненно, обладает определенной противоопухолевой активностью в отношении метастазов МК наряду с умеренно выраженной токсичностью, что делает перспективным его использование в лечении заболелания.

Поскольку до настоящего времени не существует достаточных данных об эффективности лекарственной профилактической терапии МК, интересным представляется исследование возможности применения аранозы в качестве препарата для профилактического лечения больных с локально-регионарной стадией заболелания и высоким риском последующего метастазирования.

Таким образом, очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на накопление опыта использования различных дозовых режимов и модификаций как с лечебной, так и с профилактической целью моно- и полихимиотерапии аранозой и сравнение их эффективности у больных с различными проявлениями и стадиями болезни.

В связи с изложенным выше основными задачами нашей работы были оценка эффективности профилактической химиотерапии больных с излеченными регионарными метастазами МК и у имеющих высокий риск скрытых метастазов на опыте хирургического отделения общей онкологии ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, а также сравнение эффективности нового отечественного препарата араноза, являющегося производным нитрозо мочевины, с эффективностью стандартной профилактической терапии препаратом первой линии DTIC (дакарбазин).

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 119 больных (54 мужчины и 65 женщин) в возрасте от 16 до 67 лет, лечившихся и затем наблюдавшихся в ОНЦ РАМН с 1982 по 1992 г. по поводу МК со стадией болезни T3—4N+M0 согласно классификации TNM. 45 пациентам из 119 удаление первичной опухоли и лимфаденэктомия были выполнены одномоментно, и появившиеся метастазы в регионарные лимфоузлы расценивали как синхронные. В остальных 74 случаях лимфаденэктомию по поводу метастазов в регионарные лимфоузлы проводили после удаления первичной опухоли, а возникшие метастазы расценивали как метастатические. С учетом стадии заболелания и биологических характеристик первичной опухоли все больные были расценены нами как имеющие высокий риск скрытых микрометастазов и нуждающиеся в профилактической химиотерапии. В зависимости от используемого препарата они были разделены на 2 группы.

1-я группа включала 90 пациентов (40 мужчин и 50 женщин, средний возраст $44,3 \pm 2,5$ года), которые получали стандартную химиотерапию препаратом первой линии DTIC. Лечение проводили непрерывно в течение 5 дней. Препарат вводили внутривенно в виде болюсной инъекции из расчета 300 мг на 1 м². Таким образом, больные, как правило, получали 400 мг и суммарная доза достигала 2000 мг на курс.

Во 2-ю группу вошли 29 больных (14 мужчин и 15 женщин, средний возраст $46,5 \pm 3,9$ года), которых лечили аранозой в дозе 1 г в виде однократной внутривенной болюсной инъекции в течение 3 дней, суммарная доза составила 3 г. В обоих случаях больные получили 3 курса терапии с интервалом между курсами 3—4 нед.

Эффективность профилактической терапии оценивали на основе сравнения показателей общей и безрецидивной (т. е. без признаков болезни) выживаемости по методике Kaplan — Meier, достоверность

Таблица 1

Table 1

Частота основных клиничко-морфологических характеристик и факторов прогноза у 119 больных МК T3—4N+M0
Disease basic clinical and morphological characteristics and prognostic factors in 119 patients with CM T3-4N+M0

Характеристика больных	1-я группа (DTIC)		2-я группа (араноза)	
	абс.	%	абс.	%
Пол / Gender:				
мужской / males	40	44,4	14	48,3
женский / females	50	55,6	15	51,7
Возраст, годы:				
Age, years:				
моложе 39 / under 39	26	28,9	7	24,1
39—50 лет / 39-50	33	36,7	10	34,5
старше 50 / over 50	31	34,4	12	41,4
Локализация:				
Melanoma site:				
верхние конечности	11	12,2	4	13,8
upper limbs				
нижние конечности	38	42,2	9	31,0
lower limbs				
туловище / trunk	41	45,6	16	55,2
Гистологический тип опухоли:				
Melanoma histology:				
узловая МК / nodal CM	52	76,5	18	85,7
поверхностно-распространяющаяся МК	15	22,1	2	9,5
superficial CM				
акрально-лентигинозная МК	1	1,5	1	4,8
acrolentiginous CM				
Уровень инвазии*:				
Invasion degree:				
I—II	2	2,9	1	4,8
III	24	34,8	10	47,6
IV	24	34,8	6	28,6
V	19	27,5	4	19,0
Толщина опухоли*, мм:				
Melanoma thickness*, mm				
< 2	4	5,9	1	5,0
2—4	22	32,4	8	40,0
> 4	42	61,8	11	55,0
Patient characteristics	No.	%	No.	%
	Group 1 (DTIC)		Group 2 (aranose)	

* Определялись не у всех больных.

* Not all the patients were evaluated.

The main purpose of our study was: 1) to evaluate efficacy of preventive chemotherapy (CT) in patients with cured regional metastases of CM and having a high risk of latent metastases basing on the experience gained at the Surgery Department of the General Oncology Division, N. N. Blokhin CRC RAMS, and 2) to compare efficiency of the new domestic nitroso urea derivative aranose with that of standard preventive chemotherapy with the first line drug DTIC (dacarbazine).

Materials and Methods. The study was performed in 119 patients (54 males and 65 females) of age ranging from 16 to 67 years managed and followed-up at the CRC RAMS during 1982-1992 for CM of stage T3-4N+M0 by the TNM classification. 45 of the 119 patients underwent surgery for the primary simultaneously with lymph node dissection, the appearing regional lymph node metastases were assessed as synchronous. In the remaining 74 cases lymph node dissection for regional metastases was performed after resection of the primary,

Таблица 2

Table 2

Общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от вида профилактической терапии
Overall and disease-free survival of patients with respect to preventive chemotherapy

Группа больных	Общая выживаемость, годы				Безрецидивная выживаемость, годы			
	1	2	3	5	1	2	3	5
1-я — DTIC Group 1 - DTIC	66,19 ± 5,22	53,26 ± 5,58	37,77 ± 5,59	24,55 ± 5,26	43,32 ± 5,51	34,08 ± 5,33	27,66 ± 5,22	19,53 ± 5,07
2-я — араноза Group 2 - Aranose	71,43 ± 8,54	59,71 ± 9,45	55,44 ± 9,69	50,40 ± 10,03	64,37 ± 9,05	60,58 ± 9,27	51,93 ± 9,76	29,67 ± 14,10
Patient group	1	2	3	5	1	2	3	5
	Overall survival, years				Disease-free survival, years			

полученных результатов оценивали с использованием критерия Log rank (достоверными считались различия при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. На I этапе было проведено сравнение основных клинико-морфологических характеристик и прогностических признаков у больных обеих групп (табл. 1).

Как видно из табл. 1, сравниваемые группы можно считать идентичными по клиническим и биологическим характеристикам заболевания, что дало возможность на следующем этапе провести корректный анализ показателей выживаемости в обеих группах больных (табл. 2).

Полученные при этом результаты позволяют сделать предварительный вывод о существовании определенных преимуществ нового препарата по сравнению со стандартной терапией DTIC. При анализе представленных данных следует обратить внимание на лучшие показатели безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших лечение аранозой ($p = 0,05$). Так, медиана безрецидивной выживаемости в группе, леченных DTIC, составила 9,03 мес, у больных, леченных аранозой, она оказалась равной 44,3 мес. Это означает, что в 1-й группе через 9 мес наблюдения рецидивы и метастазы обнаруживаются у 50% больных, в то время как во 2-й группе и через 44 мес (более чем 3 года наблюдения) 50% больных живы без проявлений болезни. Эти результаты подтверждают наше предположение, что араноза обладает сдерживающей активностью в отношении роста скрытых микрометастазов. В то же время с увеличением сроков наблюдения эффект лечения ослабевает, что находит свое выражение в сближении показателей безрецидивной выживаемости к пятому году наблюдения. Что же касается различий в общей выживаемости, то нам не удалось получить достоверных сведений о влиянии препарата на общую продолжительность жизни больных ($p = 0,1$).

Наши предположения нашли свое подтверждение при анализе отдаленных результатов лечения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в целом использование аранозы практически в 2 раза уменьшило у больных частоту возникновения как локальных, так и отдаленных метастазов.

and the appearing metastases were considered metachronous. Basing on disease staging and other biological characteristics we classified all the patients as having high risk of latent micrometastases and requiring preventive chemotherapy. The patients were stratified into 2 groups to receive either of the drugs studied.

Group 1 consisted of 90 patients (40 males and 50 females, mean age 44.3 ± 2.5 years) who received standard first line DTIC chemotherapy. The treatment was given continuously for 5 days. The drug was administered intravenously by bolus at 300 mg/m^2 . Thus the patients as a rule received 400 mg, the total dose reaching 2,000 mg per cycle.

Group 2 consisted of 29 patients (14 males and 15 females, mean age 46.5 ± 3.9 years) who received aranose at 1 g once daily by intravenous bolus injection for 3 days, the total dose being 3 g. In both groups the patients received 3 cycles at an intercycle interval 3-4 weeks.

The prophylactic therapy efficiencies were compared by overall and disease-free survival according to Kaplan-Meier, statistical analysis of differences was performed using the Log rank test (differences were considered significant at $p < 0.05$).

Results and Discussion. At stage 1 of the study we compared basic clinical characteristics and prognostic signs in patients from the two groups (table 1).

As seen, the groups were well balanced with respect to the disease clinical and biological characteristics which

Таблица 3

Table 3

Отдаленные результаты лечения 119 больных МК
T3-4N+M0
Follow-up results of treatment of 199 patients with CM
T3-4N+M0

Результаты лечения	1-я группа (DTIC)		2-я группа (араноза)	
	абс.	%	абс.	%
Местный рецидив Local recurrence	2	2,2	—	—
Транзиторные метастазы Transitory metastases	3	3,3	2	6,9
Регионарные метастазы в лимфоузлы Regional lymph node metastases	12	13,3	2	6,9
Отдаленные метастазы Distant metastases	53	58,9	9	31,0
Treatment results	No.	%	No.	%
	Group 1 (DTIC)		Group 2 (aranose)	

Выводы

1. Профилактическое использование аранозы у больных с излеченными регионарными метастазами МК, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания, достоверно улучшает эффективность лечения по сравнению со стандартным видом терапии DTIC, что проявляется в увеличении безрецидивного периода, однако не может кардинальным образом изменить свойства самой болезни.

2. Увеличение продолжительности лечения может быть рекомендовано как один из путей повышения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Переводчикова Н. И., Орел Н. Ф., Трофимова П. Б. и др. // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1989. — Вып. 53. — С. 183—188.
2. Преображенская М. Н., Муханов В. И., Ярцева И. В. и др. // Там же. — 1987. — Вып. 46. — С. 141—146.
3. Comis R. L. // Cancer Treat. Rep. — 1976. — Vol. 60. — P. 165—176.
4. Hill G. J., Krementz E. T., Hill H. Z. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 1299—1305.
5. Lejeune F., Macher E., Kleeberg U. R. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24. — P. 581—590.
6. Perevodchikova N. I., Gorbunova V. A., Orel N. F. et al. // Int. J. exp. clin. Chemother. — 1992. — Vol. 5. — P. 231—236.
7. Slingluff C. L., Dodge R. K., Stanley W. E. et al. // Cancer. — 1992. — Vol. 70. — P. 1917—1927.
8. Veronesi U., Adamus J., Aubert C. (WHO-Melanoma Study Group) et al. // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 913—916.
9. Wood W. C., Cosimi A. B., Carey R. W. et al. // Surgery. — 1978. — Vol. 83. — P. 677—681.

Поступила 17.11.97 / Submitted 17.11.97

© А. Т. Амирасланов, 1998
УДК 616-006.34-089

А. Т. Амирасланов

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОХРАННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ КОСТНЫХ САРКОМАХ

Кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, Баку

Саркомы костного скелета составляют относительно небольшую долю в структуре всех злокачественных новообразований человека, но по тяжести клинического течения и отношению к различным видам терапии они занимают важное в практическом отношении место.

Первичные злокачественные опухоли костей возникают преимущественно у лиц детского, юношеского и молодого возраста, отличаются агрессивностью клинического течения, высокой потенцией к метастазированию в легкие, кости скелета, внутренние органы, низкой эффективностью лечебных мероприятий.

Вопросы правильного и своевременного распознавания злокачественных опухолей костей до настоящего времени представляют собой один из наиболее трудных разделов онкологии. Не удовлетворяют и результаты лечения больных с костными саркомами.

allowed a more correct analysis of survival at the next stage of the study (table 2).

The study finding suggest that the new drug has certain advantages over standard DTIC therapy. The patients receiving aranose demonstrated better disease-free survival ($p = 0.05$). Median of disease-free survival in the DTIC group was 9.03 months *versus* 44.3 months in the aranose group. This means that 50% of group 1 patients developed local recurrence and metastases within 9 month of follow-up while in group 2 50% of patients are alive and free from evidence of disease for 44 months (follow-up more than 3 years). These results confirm our supposition that aranose inhibits development of latent micrometastases. However, the effect decreases with time of follow-up which leads to leveling of disease-free survivals by the fifth follow-up year. As concerns overall survival we failed to find any significant differences between the groups ($p = 0.1$).

Our suppositions were proved by analysis of follow-up results of treatment (table 3).

As seen in table 3 aranose therapy resulted in about 2-fold reduction in the rate of both local and distant metastases.

Conclusions

1) Preventive aranose therapy of patients with cured regional metastases of CM at a high risk of disease progression improves in a statistically significant manner treatment efficacy as compared to standard DTIC chemotherapy as determined by increase in disease-free survival time, though fails to change radically the disease course.

2) Longer duration of treatment may be recommended to increase its efficacy.

А. Т. Amiraslanov

EXPERIENCE OF LIMB PRESERVATION SURGERY FOR BONE SARCOMA

Chair of Oncology, N. Narimanov Medical Institute, Baku, Azarbaijan

Bone sarcoma is a rather small proportion of total cancer cases, though occupies an important place by severity of clinical course and poor response to therapy.

Primary bone sarcoma mainly occurs in children, adolescents and young adults, has aggressive clinical course, high potential of metastasis to lungs, bones, viscerals, low response to treatment.

Correct and timely diagnosis of bone malignancies is a most difficult problem of oncology. Results of treatment for bone sarcoma also leaves much to be desired.

In spite of successful cure of the primary many patients die from hematogenous dissemination shortly after treatment which confirms the opinion about the presence subclinical metastases in patients at admission. Our knowledge of bone sarcoma biology, growth and me-